

日本人炎症性腸疾患とTNFSF15遺伝子との相関解析

著者	角田 洋一
号	77
学位授与番号	2520
URL	http://hdl.handle.net/10097/45729

氏 名（本籍）	かく 角 た 田 よう 洋 いち 一
学 位 の 種 類	博 士 （ 医 学 ）
学 位 記 番 号	医 博 第 2 5 2 0 号
学位授与年月日	平 成 20 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻
学 位 論 文 題 目	日本人炎症性腸疾患と <i>TNFSF15</i> 遺伝子との相関 解析

（主 査）

論 文 審 査 委 員	教授 下瀬川 徹 教授 佐々木 巖
	教授 松 原 洋 一

論文内容要旨

[目 的]

潰瘍性大腸炎とクローン病からなる炎症性腸疾患は、その発症に遺伝因子が関与しており、欧米人では様々な疾患感受性遺伝子が報告されている。しかしながら、日本人炎症性腸疾患との相関が無く、日本人固有の疾患感受性遺伝子は別にあると考えられていた。2005年に Yamazaki らは日本人クローン病と強い相関を示す遺伝子として *TNFSF15* を報告した。そこで本研究では①日本人クローン病と *TNFSF15* 遺伝子多型との相関確認研究（再現性の確認）、②日本人潰瘍性大腸炎との相関解析、③臨床表現型による層別解析、④日本人クローン病感受性遺伝子である *HLA-DQB1* と *TNFSF15* との遺伝子間相互作用の有無、さらに、*TNFSF15* がクローン病の腸管炎症部位で発現が増加しているという報告があることから、⑤*TNFSF15* のクローン病リスクアリルと非リスクアリル由来との mRNA 発現量比について検討した。

[方 法]

相関解析はクローン病 286 例、潰瘍性大腸炎 263 例と健常人ボランティア 277 例を対象とした。以前の報告で強い相関を認めていた 6 つの一塩基多型について PCR 制限酵素断片長多型法で遺伝子型の決定をし、*TNFSF15* 遺伝子多型とクローン病、潰瘍性大腸炎との相関解析を行った。また、*TNFSF15* リスクアリル・非リスクアリルをヘテロで保有する健常人ボランティア 13 例から末梢血単核球を採取し T 細胞をフィトヘムアグルチニンで刺激したうえで SNaPshot によるミニシーケンシング法で、アリル別の *TNFSF15*-mRNA の発現量の比を測定した。

[結 果]

いずれの多型も日本人クローン病で強い相関を示すことが確認されたが、日本人潰瘍性大腸炎との相関は認められなかった。臨床表現型別の解析では、クローン病の肛門病変の有無との相関を認めたが、他の表現型では潰瘍性大腸炎も含めいずれも相関を認めなかった。*TNFSF15* リスクアリルをホモで持つ群と、それ以外の群に分けた場合に、いずれの群も *HLA-DQB1*04* の頻度がクローン病で健常人に比較して有意に多く、互いの遺伝子間に相互作用が無いことが示された。ヒト末梢血 T 細胞は刺激によりクローン病リスクアリル由来の *TNFSF15*-mRNA が非リスクアリル由来の mRNA に比べてより発現が増加していた。

[結 論]

TNFSF15 と日本人潰瘍性大腸炎の相関は認めなかったが、日本人クローン病との強い相関が

確認された。また、そのハプロタイプによって mRNA の発現量に違いがあることを確認した。このことは、*TNFSF15* の遺伝子多型がどのように感受性を高めるかについて、今後機序を研究する上で重要な知見と考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

潰瘍性大腸炎とクローン病からなる炎症性腸疾患は、その発症に遺伝因子が関与しており、欧米人では様々な疾患感受性遺伝子が報告されている。しかしながら、日本人炎症性腸疾患との相関が無く、日本人固有の疾患感受性遺伝子は別にあると考えられていた。2005年に Yamazaki らは日本人クローン病と強い相関を示す遺伝子として *TNFSF15* を報告した。そこで本研究では①日本人クローン病と *TNFSF15* 遺伝子多型との相関確認研究（再現性の確認）、②日本人潰瘍性大腸炎との相関解析、③臨床表現型による層別解析、④日本人クローン病感受性遺伝子である *HLA-DQB1* と *TNFSF15* との遺伝子間相互作用の有無、さらに、*TNFSF15* がクローン病の腸管炎症部位で発現が増加しているという報告があることから、⑤*TNFSF15* のクローン病リスクアリルと非リスクアリル由来との mRNA 発現量比について検討されている。相関解析はクローン病 286 例、潰瘍性大腸炎 263 例と健常人ボランティア 277 例を対象とし、強い相関を認めていた 6 つの一塩基多型について PCR 制限酵素断片長多型法で遺伝子型の決定をし、*TNFSF15* 遺伝子多型とクローン病、潰瘍性大腸炎との相関解析を行った。また、*TNFSF15* リスクアリル・非リスクアリルをヘテロで保有する健常人ボランティア 13 例から末梢血単核球を採取し T 細胞をフィトヘムアグルチニンで刺激したうえで SNaPshot によるミニシーケンシング法で、アリル別の *TNFSF15*-mRNA の発現量の比を測定した。いずれの多型も日本人クローン病で強い相関を示すことが確認されたが、日本人潰瘍性大腸炎との相関は認められなかった。臨床表現型別の解析では、クローン病の肛門病変の有無との相関を認めたが、他の表現型では潰瘍性大腸炎も含めいずれも相関を認めなかった。*TNFSF15* リスクアリルをホモで持つ群と、それ以外の群に分けた場合に、いずれの群も *HLA-DQB1*04* の頻度がクローン病で健常人に比較して有意に多く、互いの遺伝子間に相互作用が無いことが示された。ヒト末梢血 T 細胞は刺激によりクローン病リスクアリル由来の *TNFSF15*-mRNA が非リスクアリル由来の mRNA に比べてより発現が増加していた。このように、本研究では *TNFSF15* と日本人潰瘍性大腸炎の相関は認めなかったが、日本人クローン病との強い相関が確認され、そのハプロタイプによって mRNA の発現量に違いがあることを確認している。これらのことは、*TNFSF15* の遺伝子多型がどのように感受性を高めるかについて、今後その機序を研究する上で重要な知見である。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。